

る。以上より、添付文書の 2. 重要な基本的注意の項に、「先天性 PC 欠乏症の患者とは先天性 PC 欠乏症に該当し、かつ皮膚壊死を伴う紫斑等の皮膚所見を呈している患者である。なお、電撃性紫斑病の微候を呈している患者で、明らかな基礎疾患がないにもかかわらず DIC 様の臨床検査値異常が認められ、先天性 PC 欠乏症が起因すると疑われる場合には、PC 活性の検査結果を待たず本剤の投与を開始することを考慮する。」と記載することとした。

また、添付文書に記載されている診断基準と PC-8 試験における選択基準に相違点があることについては、PC 活性の基準値がそれぞれ 60%と 50%という違いがあるが、既存の添付文書の重要な基本的注意に記載された診断基準は、既承認効能の承認審査時に、健康成人では PC 活性値が 60%以下とならないこと、先天性 PC 欠乏症患者の PC 活性の平均が 47.4%であることから、臨床現場における診断状況を勘案し、60%以下と設定した。一方、PC-8 試験の選択基準は、治験実施計画書作成時（既存の添付文書作成以前）に PC 活性値が正常レベルの約 50%であるヘテロ接合体患者で臨床症状が発現するとの報告（血液凝固の制御調節機構（血液科学シリーズ 4）、西村書店:228-247, 1991）を参考に、治験総括医師及び中央委員と協議して決定した。診断基準に関しては、PC-8 試験の選択基準よりも、添付文書に記載している既存の基準のほうがより詳細であり、臨床現場を勘案した実際的な基準であると考えられる。

機構は、病態の重篤性及び迅速な治療開始の必要性から、初回投与時に、診断確定前に本剤投与を開始せざるを得ないことについては、やむを得ないものであると考える。一方、再発症例や軽度の出血・血栓傾向を認めた症例においては、本人の PC 活性値測定のみならず、場合によっては両親の PC 活性値測定や本人の遺伝子検査が実施される時間的余裕は存在し、本剤投与前に先天性 PC 欠乏症の確定診断は可能であるものと考えられる。ただし、本人の遺伝子検査については、申請者も、ごく限られた研究施設でしか検査を実施していないこと、概ね 3 か月程度を要すること、異常遺伝子部位が特定されても現段階では必ずしもその後の治療方針に影響するとは限らないことから、治療上の意義があり必須な情報になると判断する場合には、十分に説明し同意を得た上で実施するべきであって、本剤の投与以前に必ず実施する必要があるわけではない、と回答しているとおりである。

一方、PC 活性の診断基準に関しては、PC-8 試験の選択基準（50%未満）が添付文書に記載している既存の基準（60%以下）と異なっていることから、治験対象集団よりもより広範な患者に投与されることが想定され、特に初回投与時においては、その緊急性から臨床症状のみで確定診断なく投与され、PC-8 試験における症例番号 3 のように、結果的に先天性 PC 欠乏症やそれに伴う電撃性紫斑病ではない症例が含まれる

可能性もあると考える。ただし、そうであっても、市販後使用成績調査において今回の申請用量以上に投与された2エピソードにおいて、副作用は報告されていないこと、また、鑑別疾患であるDICに対して投与された場合にも、大きな副作用は報告されていない（新薬と臨床，47:448-482，1998；DICを対象とし、300単位/日×6日間を投与された安全性解析対象107例中、副作用は6例7件であり、重篤な副作用は認められていない）ことから、鑑別疾患である血栓症に対する本剤投与のリスクは疾患の重篤性から忍容可能と考える。以上より、本疾患の緊急性・重篤性から初回発症時に限っては、臨床症状のみで診断された症例に対し投与されることはやむを得ないものと考えられる。なお、初回発症後、急性期の症状が改善した段階で、先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病の再発・再燃に備えて、当然先天性PC欠乏症の確定診断を行うべきであり、「両親のPC活性値は重要な情報であるが、患者本人のPC活性値を測定することにより確定診断は可能であると考えられる」とする申請者の見解は、PC活性の低下が認められる血栓症発症時を除き、血栓症が治癒した状態においては妥当であるものと考えられる。

以上から、初回発症時に確定診断を待たず投与することは了承できるものの、使用者全例を対象とした市販後使用成績調査において、必ずPC活性の測定を行い、適切な対象に投与された割合及びその有効性・安全性を調査することを条件としたい。なお、PC活性値を含む診断方法、本剤の投与時期を含めた製造販売後使用成績調査の妥当性については、専門協議で議論を行いたい。

(5) 用法・用量について

① 本疾患における用法・用量について

本剤の先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病を対象とした用法・用量は、過去に実施されたPC-4-B試験の1エピソード（症例番号25）の経験やその用法・用量におけるPK/PDの考察に基づいて設定されており、用量設定試験が実施されていないこと、投与量が既承認用量より高用量に設定されているにもかかわらず、臨床試験におけるエピソード数が非常に少ないことから、非臨床試験結果及び類薬の投与量も踏まえ、その妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

エピソード数は非常に少ないが、本剤の100単位/kg静注後の600～900単位/kg/日点滴持続投与は、血漿中APC濃度及び臨床試験成績から、安全にかつ有効な治療が行え、患者個々の臨床症状に合わせて600～900単位/kg/日の範囲で投与することが可能であることから適切と考える。また、幼若イヌを用いた静脈内投与による1週間

亜急性毒性試験（投与量：300、1200 及び 4800 単位/kg/日）において、APTT 延長以外に特記すべき所見は認められず、無毒性用量は 4800 単位/kg/日と考えられたこと、マウスを用いた生殖・発生毒性試験（投与量：300、990 及び 3000 単位/kg/日）において、胚・胎児動物における無毒性用量は 990 単位/kg/日と考えられたことから、本申請用法・用量において安全上懸念される事項はないと判断した。一方、本剤の比活性は 5000 単位/mg protein であり、900 単位/kg/日の投与量は 7.5 μ g/kg/hr に相当するが、海外で重症セプシスに対して効能が認められている遺伝子組換えヒト APC 製剤（Drotrecogin alfa(activated)）では 24 μ g/kg/hr であり、単位時間あたりの投与量は約 3 倍に相当する。血漿中 APC 濃度は、測定の際の試薬や標準品の影響を大きく受けるため、一概に比較することは困難であるが、重症セプシス患者に Drotrecogin alfa(activated)を 24 μ g/kg/hr 投与した時の定常血漿中 APC 濃度が、平均値 53.7 \pm 34.1ng/mL (10.1~402.5ng/mL、n=326) であるのに対し、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病患者に本剤を 7.5 μ g/kg/hr 投与した時の血漿中 APC 濃度は、118ng/kg/hr (n=1、症例番号 1-3) であり、本剤の投与量が Drotrecogin alfa(activated)の 1/3~1/5 であるにもかかわらず、血漿中 APC 濃度に大きな乖離は生じないものと推察される。ただし、Drotrecogin alfa(activated)臨床試験時において、重症出血の有害事象はプラセボ群で 2.0% に対して、Drotrecogin alfa(activated) 投与群では 3.5%と高値であり、本剤の増量による出血リスクの増大の可能性は完全には否定できないことから、本剤投与中の出血の発現には十分留意するよう医師に対し啓発する予定である。

機構は以下のように考える。

本剤と Drotrecogin alfa(activated)の投与時血漿中 APC 濃度の差異については、Drotrecogin alfa(activated)の投与対象が、重症セプシス患者（主に成人、平均年齢約 60 歳）である一方、本剤の投与対象は、先天性 PC 欠乏症の新生児電撃性紫斑病患者である上、比較可能な本剤群の症例数が 1 例にすぎないことから、一概に比較することは困難であると考え。しかしながら、本申請用法・用量によって、PC-8 試験において有効例が存在していること、「4-2)-(2)-② 有効性について」の項に記載したように、投与量と疾患改善は、個人差が大きいことが推測されることから、申請者の回答は了承可能と判断した。

ただし、機構は、より高用量を投与することによって有効性が向上する可能性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本剤の使用成績調査において、先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病に対し、2

エピソードで、投与開始1日目のみ、今回の申請用量を超える1000あるいは1100単位/kg/日の静脈内持続点滴投与が行われた。当該症例は再発を繰り返した例で、初発の際に600～800単位/kg/日の投与で改善が認められ、有害事象も認められなかったことを踏まえ、2回目及び3回目投与時の1日目のみ高用量が投与され、その後の2～6日目は600単位/kg/日の静脈内持続点滴投与が行われた。以上から、本申請用法・用量で十分な有効性が期待できるものと考え、より高用量を投与した方がより有効である可能性は否定できないことから、製造販売後調査において調査することとした。

機構は、本用法・用量において有効性が示され、安全性に特段の問題がないことについては了承したが、臨床試験の症例数及びエピソード数が非常に少ないことから、本用法・用量が適切であるかどうかは、現時点では判断できないと考える。しかし、前述の通り、先天性PC欠乏症の患者数について、本邦においても血液系疾患調査研究班の研究業績報告書では先天性PC欠乏症の発症率は5万～15万人に1人と推定されている（厚生省特定疾患 血液系疾患調査研究班 血液凝固異常症分科会 平成十年度研究業績報告書：78-81、1999）こと、本邦における先天性PC欠乏症に起因する電撃性紫斑病の報告症例は1986年～2006年4月までの10症例の報告にすぎず、本剤の投与対象となる患者は極めて稀であると考えられることから、より適切な用法・用量の探索試験は困難であることを機構は了承した。よって、至適用法・用量に関しては、製造販売後に全例調査することによって情報を収集すると申請者の見解は妥当と判断した。なお、本剤の用法・用量を含めた製造販売後使用成績調査の妥当性については、専門協議で議論を行いたい。

② ワルファリンとの併用について

PC-8試験において、ワルファリンの投与に関しては、本剤投与中に併用禁止とすることは現実的ではないと判断し、治験開始時の投与量を変更しないことにより併用可能とされた。その理由として、前後の観察時点を通して、ワルファリンの併用量が一定であればワルファリンの効果は一定であり、本剤投与前後の短期間比較による有効性評価には影響しないことが挙げられている。

機構は、臨床現場におけるワルファリンを含む既存治療との併用の必要性、及びその際の注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

初発、再発いずれの場合も維持量のワルファリンが投与されている状況下で、本剤の投与を開始することになると考えられることから（「4-2）-(1) 臨床的位置づけ」の

項参照)、ワルファリンとの併用を認めた上で凝血学的検査値などについて注意喚起すべきと考える。既存の添付文書では相互作用の項に「本剤の作用を増強することがある」と記載され、注意喚起されているが、「ワルファリンカリウムとの併用時に凝固能が変動した場合にはワルファリンカリウムの投与量を調節するなど適切な処置を行うこと」と追記することとした。

また、本剤 500～900 単位/kg/日を投与した PC-8 試験の症例番号 1-2 では全般改善度が「悪化」とされ、申請者は、その要因として発症時からの合併症であった感染症の急激な悪化が凝固異常及び炎症反応の異常亢進を来したこと、また、併用薬のワルファリンの投与量減量などの特殊要因が結果に影響したことを挙げている。機構は、ワルファリンの減量が本疾患の増悪の要因であり、実際の臨床現場において、ワルファリンの併用が考えられるのであれば、ワルファリンコントロール目標値を示す必要性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、出生直後もしくはワルファリンコントロール不全による電撃性紫斑病急性期において、本剤を使用した後は、ワルファリン等による安定期治療へと移行する事が適切である。しかしながら、現在、小児におけるワルファリンコントロールの目標値として INR (International Normalized Ratio) 値を情報提供出来るような科学的根拠に乏しいため、本剤の製造販売後調査を通じて、本剤と併用した際の INR に関する情報を収集していきたいと回答した。

機構は、本疾患に対する使用経験例が極めて少なく、ワルファリンコントロールの目標値として INR 値を適切に示すことが困難であることは了承するものの、ワルファリン減量に伴い増悪した症例が存在することから、ワルファリンコントロールは極めて慎重になされるべきであると考えた。

③ 投与期間について

機構は、本疾患の特徴から、本剤の投与期間が 6 日間を超える可能性が考えられ、用法・用量に「6 日間投与しても症状の改善が認められない場合には投与を中止すること」とされていたことから、症状の改善傾向が認められる限り 6 日以上の投与が可能であると考えているのか、そうであれば 6 日間で投与を終了した PC-8 試験の結果をもって安全性が評価できたとするのか、また最大投与期間を設定する必要はないのか、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本剤は先天性 PC 欠乏症に起因する電撃性紫斑病における急性期症状からの離脱を治療目的としており、PC-8 試験の結果より、6 日間投与にて急性期の臨床所見及び凝

血学的パラメーターの改善が得られたと考えており、6日間以上の投与に関しては想定せず、6日間投与後はワルファリンなどの安定期治療に移行することが適切である。再投与に関しては、PC-8試験において再発を繰り返した1症例で本剤を3回投与したが、安全性上の問題となる事象は観察されなかった。なお、これまでに臨床試験における投与経験は6日間しかないことを踏まえ、電撃性紫斑病及び深部静脈血栓症、急性肺血栓塞栓症ともに用法・用量を「原則として投与期間は6日まで」とし、用法・用量に関する使用上の注意に「症状の改善が認められた後、再発・再燃することがあるので、その場合には本剤の再投与を考慮すること」とした。

機構は、以上の回答を了承したが、PC-8試験の被験者が3例5エピソードとごく少数の治療経験しか有していないため、投与期間を原則6日間とすることの妥当性については、専門協議の議論を踏まえ、判断したい。

(6) 製造販売後調査について

製造販売後調査については、対象患者が極めて少ないため、臨床試験は限られた症例での評価にならざるを得なかったことから、必ずしも十分とは言えない有効性及び安全性の評価を補うために、全例を対象とした使用成績調査を実施する。また、本剤投与による抗APC抗体の産生の可能性を完全に否定できないので、現在実施中の市販後調査と同様に、使用成績調査で抗APC抗体の産生を疑わせる事象が観察された場合には、抗APC抗体の産生の有無について特別調査を実施するとの計画が示されている。なお、重点調査項目として、電解質（DICに対する第Ⅲ相試験において低下傾向が認められたため）、抗APC抗体産生を疑わせる事象の有無、出血傾向が挙げられ、これらについては十分な観察を行うこととされている。

なお、初回投与時、PC活性の測定結果を待たずに投与を開始することも想定されていることから、調査票に「先天性PC欠乏症の診断根拠及び結果」を記載し、これをもとに適切な対象に投与された割合、それら対象における有効性・安全性等について考察することとされた。

また、当初、調査対象はホモ接合体とされていたが、ヘテロ接合体での報告例も存在することから、調査対象は、遺伝型を問わず、PC活性が低い先天性PC欠乏症患者とされた。また、新生児に対する採血量の負担を考慮し、プロトロンビン時間が検査項目に設定されていなかったが、ワルファリンコントロールの目標値を検討することが重要との観点から調査項目に追加されることとなった。さらに、投与期間についても、原則6日間になっているが、6日未満で投与を終了する場合、6日を超えて投与される場合があることから、その理由や投与状況も調査することとされた。

なお、調査体制について、既承認効能・効果は希少疾病でかつ患者の発生を事前に把握することができないことから、医療機関に在庫をおかず、患者発生後に医療機関から医薬品卸を通して連絡を受けて納入している。電撃性紫斑病においても同様の薬剤納入システムを計画しており、医薬品卸から情報を得た後、すべての医療機関に使用成績調査への協力を依頼することで、漏れなく調査することが可能と説明している。

機構は、製造販売後調査については、その妥当性を専門協議にて判断することとしたいと考える。なお、本剤の供給体制について、電撃性紫斑病においても医療機関に在庫をおかず、患者発生の連絡をうけてからの納入するとされているが、電撃性紫斑病の進行が非常に急速であることから、供給体制について通常時、緊急時の対応等を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

現行のアナクト C の投与対象は先天性プロテイン C 欠乏症に伴う血栓症であり、現状では配送センター及び全国約 10 か所の潜在患者（PC 欠乏症家系）が通院している病院近くの特約店に在庫を設置している。今までの経験から、現在の供給体制は、現実的で、かつ緊急時に可能な限り早期に納品できる体制であると考え、と説明した。

機構は了承した。

III. 機構における承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、評価資料 2 症例において、GCP 第 13 条第 17 号に規定している「被験者健康被害の補償に関する事項」が記載されていない契約書で、治験機関との契約を締結していたが、治験実施計画書及び同意説明文書に被験者健康被害の補償について明記されていたこと、また、社内業務手順書「臨床試験実施基準 健康被害の補償方策」の規定に従って、治験開始当時から賠償責任保険に加入し、補償についても対応していたことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて、支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような審査を行った結果、本剤の有効性及び安全性について、少数症例の臨床試験成績からは、十分に確認されているとは言い難いものの、対象症例の発症数が極めて限られていることから、専門協議において特に確定診断を待たずに投与することの妥当性、製造販売後調査計画の妥当性等について議論し、特段の問題がない場合には、承認して差し支えないと判断する。